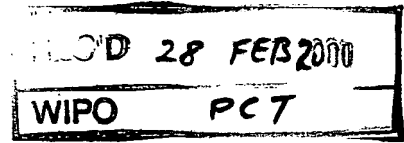




PCT / IB 00 / 00 1 3 3  
23.02.00

09/890636

4  
SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
CONFÉDÉRATION SUISSE  
CONFEDERAZIONE SVIZZERA



### Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

### Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

### Attestazione

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, - 8. Feb. 2000

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum  
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle  
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren  
Administration des brevets  
Amministrazione dei brevetti

*Rolf Hofstetter*  
Rolf Hofstetter

de la Propriété Intellectuelle

Académie

Demande de brevet no 1999 0220/99

CERTIFICAT DE DEPOT (art. 46 al. 5 OBI)

L'Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle accuse réception de la demande de brevet Suisse dont le détail figure ci-dessous.

Titre:

Le système Pseudo-Proline dans la fabrication de prémédicaments.

Requérant:

Debiopharm S.A.  
17, rue des Terreaux  
1000 Lausanne 9

Date du dépôt: 05.02.1999

Classement provisoire: A61K, C07K



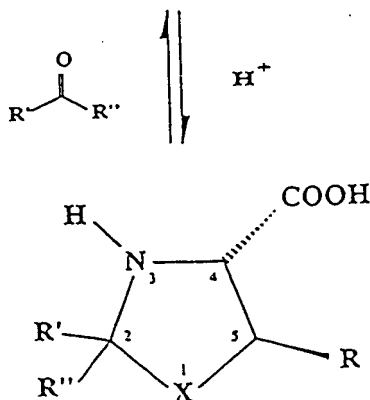
## Le système Pseudo-Proline dans la fabrication de médicaments.

La présente invention concerne l'utilisation du système Pseudo-Proline pour la fabrication de nouveaux médicaments. Un autre objet de la présente invention est de fournir une nouvelle méthode de détermination de la conformation active de certains peptides par l'intermédiaire de ce système Pseudo-Proline ( $\Psi$  Pro).

L'industrie pharmaceutique est à la recherche constante de nouvelles formulations et présentations galéniques. Parmi ces formes, l'intérêt de fournir de nouveaux médicaments ou prodrogues est indiscutable. Par médicament, on entend tout composé qui lors de son administration subit une conversion chimique (structurale) par l'intermédiaire de processus métaboliques. Ce médicament ou précurseur peut être actif ou inactif.

Le système Pseudo-Proline a déjà été décrit dans la littérature. Il s'agit en fait de la transformation des acides aminés Sérine, Thréonine, Proline ou Cystéine en dérivés Pseudo-Prolines ( $\Psi$  Pro) par l'addition d'une aldéhyde ou d'une cétone. Cette transformation a été notamment décrite par Ando Vataru et al. *Chemistry letters* 1987 p. 1361-1364 suivant la réaction ci-dessous :

Xaa = Ser, Thr, Cys



Xaa ( $\Psi^{R', R''}$  pro)

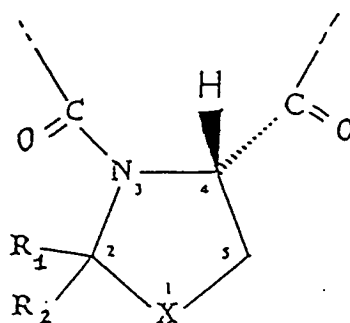
On obtient ainsi des composés d'oxazolidine ou de thiazolidine en fonction de l'acide aminé de départ.

Le brevet suisse CH 590 857 décrit un procédé de fabrication d'une thiazolidine à partir de la Cystéine, ce nouveau composé a pour caractéristiques de renforcer les odeurs et le goût.

Le système ( $\Psi$  Pro) a également été utilisé dans la synthèse peptidique en phase solide en raison de ses propriétés intrinsèques de prévention de l'agrégation peptidique ainsi que dans l'empêchement de la formation de feuillet  $\beta$  (M. Mutter *Peptide Research*, vol. 8, N° 3, 145-153, May/June 1995).

L'objet de la présente invention est de procurer un prémédicament de nature peptidique à partir du système Pseudo-Proline. De manière surprenante, l'invention permet d'altérer les propriétés intrinsèques d'une substance ou médicament de nature peptidique. On peut ainsi créer des prémédicaments dont la stabilité, la solubilité, le temps de clearance ou le ciblage sont modifiables à souhait. Ce principe de transformation de médicament de nature peptidique en prémédicament est général et s'applique à toutes les protéines ou peptides possédant au moins un acide aminé compris dans le groupe de la Sérine, Proline, Thréonine ou de la Cystéine. L'invention présente en outre l'avantage de procurer des prémédicaments dont l'obtention est très facile et le coût de revient très faible.

On obtient ainsi des prémédicaments contenant au moins un système pseudo-proline défini par la structure suivante :



X<sub>22</sub> ( $\Psi^{R^1, R^2}$  pro)

où R1 et R2 sont des éléments modulables et X est un atome d'oxygène (O) ou de soufre (S).

Les éléments modulables R1 et R2 sont choisis de manière à manipuler la stabilité thermodynamique, chimique ou biologique du système ( $\Psi$ -Pro) et donc du prémédicament lui-même. Ainsi en manipulant ces deux groupements R1 et R2 en position 2-C de la ( $\Psi$ -Pro), on peut modifier par exemple les propriétés pharmaco-cinétiques et rendre le prémédicament lipophile ou lipophobe. L'intérêt évident est d'obtenir des composés solubles par cette transformation. L'invention offre l'avantage surprenant de pouvoir synthétiser des prémédicaments sur mesure en fonction des besoins.

Les applications d'une telle invention sont très nombreuses, on pense notamment aux systèmes de libération de médicament mais aussi aux ciblage de sites spécifiques comme les récepteurs. On peut ainsi introduire en position R1 et/ou R2 des sites de reconnaissance à des récepteurs spécifiques comme des anticorps, des hormones ou des antigènes. Cependant, il est aussi possible d'introduire à ces positions R1 et/ou R2 des marqueurs (radioactifs ou non) ou un quelconque groupe fonctionnel transporteur de substance (sucres, etc.). L'invention offre donc l'avantage de fournir un outil dans le ciblage et la détection de récepteurs spécifiques.

Un grand nombre de prémédicaments de nature peptidique peuvent être obtenus selon l'invention. On peut citer les morphiceptines, les cyclosporines (Cs), les somatostatines, les endomorphines, les encéphalines, vasopressine, oxytocine, angiotensine, de leurs analogues, ainsi que de leurs sels respectifs.

La transformation selon l'invention offre l'avantage supplémentaire d'être réversible et donc temporaire.

Le procédé de transformation est basé sur la transformation d'au moins un acide aminé compris dans le groupe de la Sérine, de la Thréonine, de la Proline ou de la Cystéine en un système Pseudo-Proline. Cette transformation est obtenue en



4



$R_1 = \text{H, alkyle, aryle, (CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-H, Ph-X-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{, (C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6)_n\text{, Ph-X-(CCH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-Ph-X-}$  où  $n$  est compris entre 1 et 24,  $x = (\text{O, N, S, halogène, COO, CON, CH}_2)$ ,  $\text{Ph} = \text{phényl}$  et  $R_2 = \text{H, alkyle, aryle, (CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-H, Ph-X-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{, (C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6)_n\text{, Ph-X-(CCH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-Ph-X-}$  où  $n$  est compris entre 1 et 24 et  $X = (\text{O, N, S, halogène, COO, CON, CH}_2)$ .

La structure développée d'un tel composé figure au dessin 3. Un composé particulièrement actif est un dérivé de la cyclosporine C ou  $R_1=R_2=\text{CH}_3$ . Un autre composé actif et très soluble est la Thr<sup>5</sup> ( $\Psi^{\text{H, Me-PEG 750-NH CO phényl}}$  pro) Cyclosporine, représenté par les dessins 4 et 5. Un résumé des différentes applications de l'invention figurent au dessin 6.

La CsC contenant un système pseudo-proline peut être également utilisée en chromatographie d'affinité suivant le protocole général décrit au dessin 7. Dans une colonne contenant une matrice solide porteuse du groupe réactif  $x$  (où  $x = \text{halogène, COOH, COOR}$  avec  $R = (\text{pFO, NH}_2, \text{SH, OH})$ ) on fait passer une solution contenant la CsC transformée selon l'invention. Le système ( $\Psi$ -Pro) de la CsC se fixe alors à la fonction  $x$  du support solide permettant d'effectuer une chromatographie dite d'affinité. La cyclophiline (CyP) contenue dans un extrait cellulaire est extraite de cette manière en raison de sa grande affinité pour la CsC modifiée selon l'invention.

L'invention va à présent être illustrée par des exemples qui ne se veulent néanmoins aucunement limitatifs.

#### Synthèse de dérivés de Cyclosporine A :

Le dessin 8 représente la synthèse du composé hydrosoluble [Thr ( $\Psi^{\text{H, MeO-PEG 750-NHCO-phényl}}$  pro)<sup>5</sup>] CsA à partir de CsA native. L'ouverture du cycle de la CsA est réalisée en milieu acide suivant les étapes figurants au dessin 9. Le bloc Fmoc-NMeLeu-Thr ( $\Psi^{\text{H, MeO-PEG 750-NHCO-phényl}}$  pro)OH (7) intervenant à l'étape 3 est synthétisé suivant la réaction décrite au dessin 10.

Le même type de synthèse par ouverture du cycle de la CsA a été réalisé pour obtenir le dérivé [NMe-Ile<sup>4</sup>-Thr<sup>5</sup> ( $\Psi^{\text{Me, Me}}$  pro)] CsA. Les acides aminés NMe-Leu<sup>4</sup>-Val<sup>5</sup> de la CsA naturelle ont été remplacés par NMe-Ile<sup>4</sup>-Thr<sup>5</sup> ( $\Psi^{\text{Me, Me}}$  pro). L'affinité de ce nouveau dérivé vis-à-vis de la cyclophiline A a été testé.

Le test de liaison s'est avéré positif avec simplement une perte d'activité d'un facteur 3 par rapport de la CsA native. La table 1 représente la comparaison des valeurs de la concentration inhibitrice 50 (CI<sub>50</sub>) de la CsA et du dérivé [NMe-Ile<sup>4</sup>-Thr<sup>5</sup> ( $\Psi^{\text{Me, Me}}$  pro)] CsA sur la CI<sub>50</sub> quant à l'inhibition de la cyclophiline A (CyP A).

Table 1 :

Composé	$\frac{\text{CI}_{50}}{\text{CI}_{50\text{CsA}}}$
CsA	1
[NMe-Ile <sup>4</sup> -Thr <sup>5</sup> ( $\Psi^{\text{Me, Me}}$ pro)] CsA	3,2

Le résultat obtenu ici est plutôt surprenant par rapport aux changements structuraux dramatiques qui ont été opérés au niveau du site de liaison de la calcineurine.

Synthèse de dérivés de CsC Mono-substitués en position 2-C par post-insertion directe :

Cette méthode de modification est bien plus facile et consiste en l'attachement direct d'un groupe fonctionnel sans pour autant dégrader une partie de la molécule de départ. Dans ce contexte, la structure de la CsC contenant une thréonine en position 2 à la place de l'acide aminobutyrique (Abu) pour la CsA est une cible idéale pour la post-insertion d'un système ( $\Psi$ -Pro).

L'insertion de diméthyl acétals entre le 2-Thr-hydroxyle et la liaison amide de l'acide-amino précédent, le 1-MeBmt, conduit à l'obtention de différents dérivés de CsC mono-substitués en position 2-C. La table 2 représente les valeurs d'inhibition de la CypA pour ces différents composés.

Table 2 :

Diméthyl acétal	composés	Temps de réaction (min)	Rendement (%)	Masse (calculée)	Masse trouvée	CI <sub>50</sub> / CI <sub>50CsA</sub>
Ph-CH(OMe) <sub>2</sub>	1	45	74	(1306,7)	1306,7	30
(Ph) <sub>2</sub> -CH(OMe) <sub>2</sub>	2	30	89	(1382,8)	1383,8	5,8
CH <sub>2</sub> =CH- CH(OMe) <sub>2</sub>	3	60	75	(1256,7)	1257,7	5,3
CO <sub>2</sub> Me-Ph- CH(OMe) <sub>2</sub>	4	120	55	(1364,7)	1364,7	7,8
p-OMe-Ph- CH(OMe) <sub>2</sub>	5	60	90	(1336,2)	1337,2	52,1
	6	60	90	(1336,2)	1337,2	15,4
Allyl-OOC- PhCH(OMe)	7	50	95	(1390,7)	1391	4
HOOC- PhCH(OMe) <sub>2</sub>	8	50	75	(1350,7)	1351	24,1
PEG-CH(OMe) <sub>2</sub>	9	240	10-20	(≈1851)	≈1851	21,5

Les composés 1, 2, 3, 4 sont des mélanges d'épimères [2-C (R) + (S)] en raison de la présence d'un centre stéréochimique additionnel en position 2-C ( $\Psi$ -Pro). Les composés 5 et 6 sont des épimères séparés. Une expérience d'hydrolyse du peptide 5 a été réalisée et figure au dessin 11. Il s'agit du profil d'hydrolyse du composé 5 en CsC bioactif en fonction du temps.

Le composé [2-L-Thr ( $\Psi^{\text{Me, Me}}$  pro)] CsC s'est révélé particulièrement surprenant quant à sa labilité. Ce composé est complètement hydrolysé en CsC et en acétone au bout de 100 heures d'exposition à un pH physiologique de 1. La structure moléculaire de la [2-L-Thr ( $\Psi^{\text{Me, Me}}$  pro)] CsC est représentée au dessin 12. A la surprise générale on a constaté que ce dérivé dialkylé en 2-C se liait au récepteur intracellulaire de la CyPA avec une affinité encore meilleure que la CsA native. Ces résultats figurent à la table 3 qui montre la comparaison des valeurs de  $\text{CI}_{50}$  de la CsA et du dérivé [2-L-Thr ( $\Psi^{\text{Me, Me}}$  pro)] CsC quant à l'inhibition de la CyPA.

Table 3 :

Composé	$\frac{\text{CI}_{50}}{\text{CI}_{50\text{CsA}}}$
CsC	0,6
CsA	1
[2-L-Thr ( $\Psi^{\text{Me, Me}}$ pro)] CsC	0,915

L'insertion de deux substituants hydrophobes identiques en position 2-C semble mimer la conformation bioactive de la CsC. L'énorme contrainte induite par le groupes diméthyles en position 2-C permet d'obtenir une valeur de  $\text{CI}_{50}$  pratiquement identique voire même meilleure à celle de la CsC native. L'introduction d'un système ( $\Psi$ -Pro) diméthylé dans une CsC produit un nouveau dérivé de cyclosporine conservant toute son affinité pour la CyPA ce

qui permet son utilisation comme produit alternatif à la CsA. Ce composé peut cependant également être utilisé comme anti-HIV, comme anti-parasitaire ou respectivement comme immuno-suppresseur.

Analogues de Morphiceptine et d'Endomorphine-2 contenant un système ( $\Psi$ -Pro) :

Les tétrapeptides H-Tyr-Pro-Phe-Pro-NH<sub>2</sub> (Morphiceptine) et surtout H-Tyr-Pro-Phe-Phe-NH<sub>2</sub> (Endomorphine-2) sont de puissants agonistes sélectifs du récepteur aux opiacés  $\mu$ . La Morphiceptine est environ 50 à 100 fois plus active que la  $\beta$ -Casomorphine lors des tests de liaison au récepteur ainsi qu'aux test GPI (Guinea Pig Ileum) indicateur de la liaison au récepteur  $\mu$ .

En introduisant en position 2 de ces deux tétrapeptides un système ( $\Psi$ -Pro), à savoir le Cys ( $\Psi^{\text{Me, Me}}$  Pro) on obtient de nouveaux analogues. La nouvelle liaison Tyr-Pro est induite en conformation cis par l'introduction du système ( $\Psi$ -Pro). Afin de confirmer si la forme active est en conformation cis ou trans, un test de GPI et de MVD (Mouse Vas Deferens représentatif du récepteur  $\delta$ ) a été entrepris. Les résultats figurent à la table 4.

Table 4 :

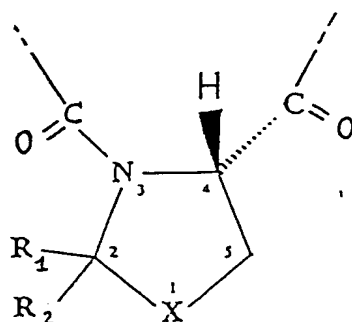
Composés	GPI		MVD		$\frac{\text{MVD}}{\text{GPI}}$
	CI <sub>50</sub> [nM]	activité relative	CI <sub>50</sub> [nM]	activité relative ( $\times 10^{-3}$ )	Rapport CI <sub>50</sub>
H-Tyr-Cys( $\Psi^{\text{Me,Me}}$ Pro)-D-Phe-Pro- NH <sub>2</sub>	246 $\pm$ 12	1 $\pm$ 0,05	1420 $\pm$ 4	8,04 $\pm$ 0,02	5,77
Morphiceptine	109 $\pm$ 16	2,26 $\pm$ 0,34	594 $\pm$ 77	19,2 $\pm$ 2,5	5,45
H-Tyr-Cys( $\Psi^{\text{Me,Me}}$ Pro-Phe-Phe-NH <sub>2</sub> )	502 $\pm$ 27	0,49 $\pm$ 0,03	—	A.P.* (2,6%)	—
Endomorphine-2	7,71 $\pm$ 1,47	31,9 $\pm$ 6,10	15,3 $\pm$ 1,8	743 $\pm$ 89	1,98
[Leu <sup>5</sup> ] encéphaline	246 $\pm$ 39	1	11,4 $\pm$ 1,1	1000	0,046

\*A.P. = agoniste partiel

Les résultats obtenus confirment que la liaison Tyr-Pro se présente sous la conformation cis dans sa forme bioactive. Les analogues de Morphiceptine et d'Endomorphine-2 contenant un système ( $\Psi$ -Pro) présentent une bonne sélectivité au récepteur  $\mu$  même si l'on observe une perte d'activité due à la présence des groupements diméthyles en position 2-C créant un encombrement stérique s'opposant à l'attraction conformationnelle.

## Revendications

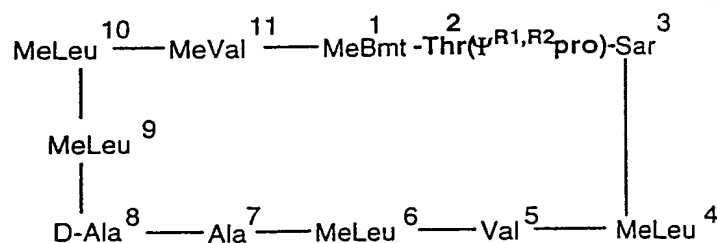
1. Prémédicament de nature peptidique, caractérisé par le fait qu'il comprend au moins un système Pseudo-Proline.
2. Prémédicament selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il résulte de la transformation d'au moins un acide aminé compris dans le groupe de la Sérine, de la Thréonine, de la Proline ou de la Cystéine en un système Pseudo-Proline.
3. Prémédicament selon la revendication 1, caractérisé par la structure du système Pseudo-Proline suivante :



où R1 et R2 sont des éléments modulables et X = O ou S

4. Prémédicament selon la revendication 1, caractérisé par le fait que ce prémédicament est compris dans le groupe des Morpiceptines, des Cyclosporines, des Somatostatines, des Endomorphines, des Encéphalines, des Vasopressines, des Oxytocines, des Angiotensines, de leurs analogues, ainsi que de leurs sels respectifs.

5. Procédé de transformation d'un prémédicament de nature peptidique, caractérisé par le fait que l'on transforme au moins un acide aminé compris dans le groupe de la Sérine, de la Thréonine, de la Proline ou de la Cystéine en un système Pseudo-Proline.
6. Procédé de transformation selon les revendications 2 ou 5, caractérisé par le fait que la transformation en système Pseudo-Proline est obtenue en une seule étape par réaction avec une aldéhyde ou une cétone.
7. Procédé de transformation selon les revendications 2 ou 5, caractérisé par le fait que le système pseudo-proline est introduit par synthèse peptidique standard.
8. Méthode de détermination de la conformation active d'un peptide comprenant au moins un acide aminé compris dans le groupe de la Proline, de la Sérine, de la Thréonine ou de la Cystéine, caractérisé par le fait que l'on transforme au moins un acide aminé de ce groupe en un système Pseudo-Proline puis que l'on mesure l'activité de ce peptide ou de cette protéine.
9. Prémédicament selon la revendication 1, caractérisé par la formule générale :



avec  $R_1 = \text{H}$ , alkyle, aryle,  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-H}$ ,  $\text{Ph-X-(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ ,  $(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6)_n$ ,  
 $\text{Ph-X-(CCH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-Ph-X-}$  où  $n$  est compris entre 1 et 24 et  $X = [\text{O}, \text{N}, \text{S},$   
 halogène,  $\text{COO}$ ,  $\text{CON}$ ,  $\text{CH}_2]$



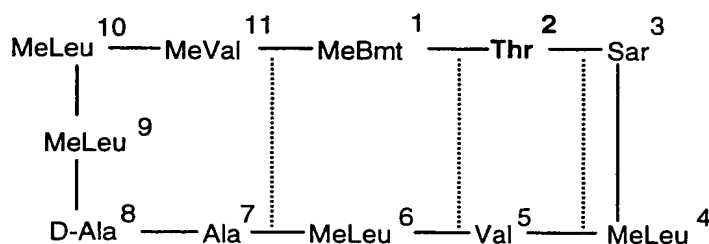
et  $R_2 = \text{H}$ , alkyle, aryle,  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-H}$ ,  $\text{Ph-X-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n$ ,  $(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6)_n$ ,  $\text{Ph-X-(CCH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-Ph-X}$  ou  $n$  est compris entre 1 et 24 et  $\text{X} = [\text{O}, \text{N}, \text{S}, \text{halogène}, \text{COO}, \text{CON}, \text{CH}_2]$

10. Prémédicament selon la revendication 9, caractérisé en ce que  $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ .
11. Prémédicament selon la revendication 9, caractérisé en ce que  $R_1 = \text{Ph-X-(CCH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-Ph-X}$  et  $R_2 = \text{H}$ .
12. Prémédicament selon la revendication 1, caractérisé par son utilisation en chromatographie d'affinité.

Abrégé

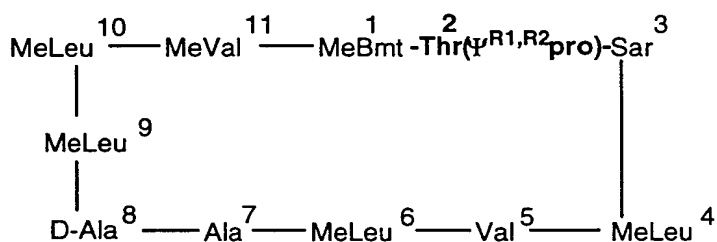
La présente invention concerne l'utilisation du système Pseudo-Proline pour la fabrication de nouveaux médicaments de nature peptidique. Un autre objet de la présente invention est de fournir une nouvelle méthode de détermination de la conformation active de certaines protéines par l'intermédiaire de ce système Pseudo-Proline.

# Dessin 1



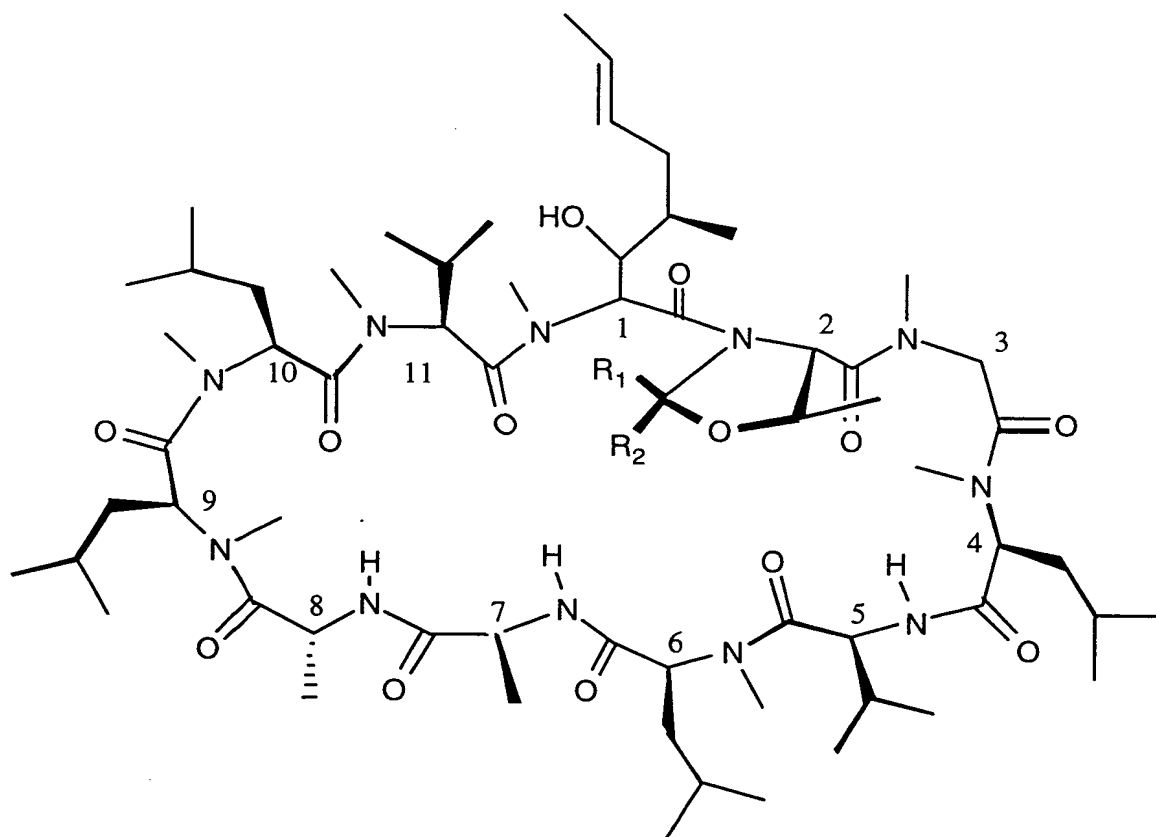
Séquence d'acides aminés de la cyclosporin C. La ligne pointillée entre les acides aminés 2-4, 1-5 et 11,6 indique les liaisons hydrogènes entre les groupes amides -NH et carbonyles. Me = méthyl, Bmt = (2S, 3R, 4R)-2-méthylamino-3-hydroxy-4-méthyl-oct-6-en acide, Thr = thréonine, Sar = sarcosine, Leu = leucine, Val = valine, Ala = alanine.

Dessin 2



Séquence des acides aminés de la cyclosporin C modifiée par le système Pseudo-Proline.  
Me = méthyl, Bmt = (2S, 3R, 4R)-2-méthylamino-3-hydroxy-4-méthyl-oct-6-en acide,  
Thr = thréonine, Sar = sarcosine, Leu = leucine, Val = valine, Ala = alanine.

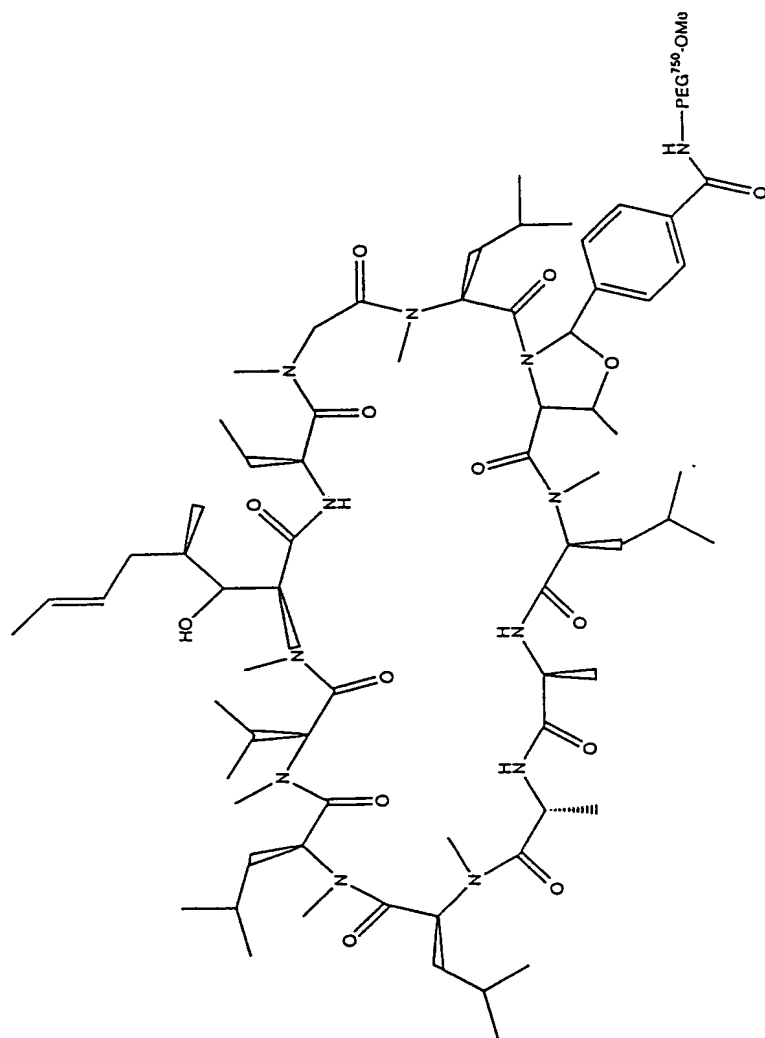
Dessin 3



$R_1$ : H, alkyl, aryle,  $(CH_2CH_2O)_n-H$  [ $n=1$  à  $24$ ],  $Ph-X-(CH_2CH_2O)_n$  [ $X=O, N, S, \text{halogène}, COO, CON, CH_2, n=1$  à  $24$ ],  $(C_6H_{12}O_6)_n$ ,  $Ph-X-(C(CH_2CH_2O)_n-Ph-X-$  2-Thr( $\Psi^{R_2,R_1}$ )CsC.

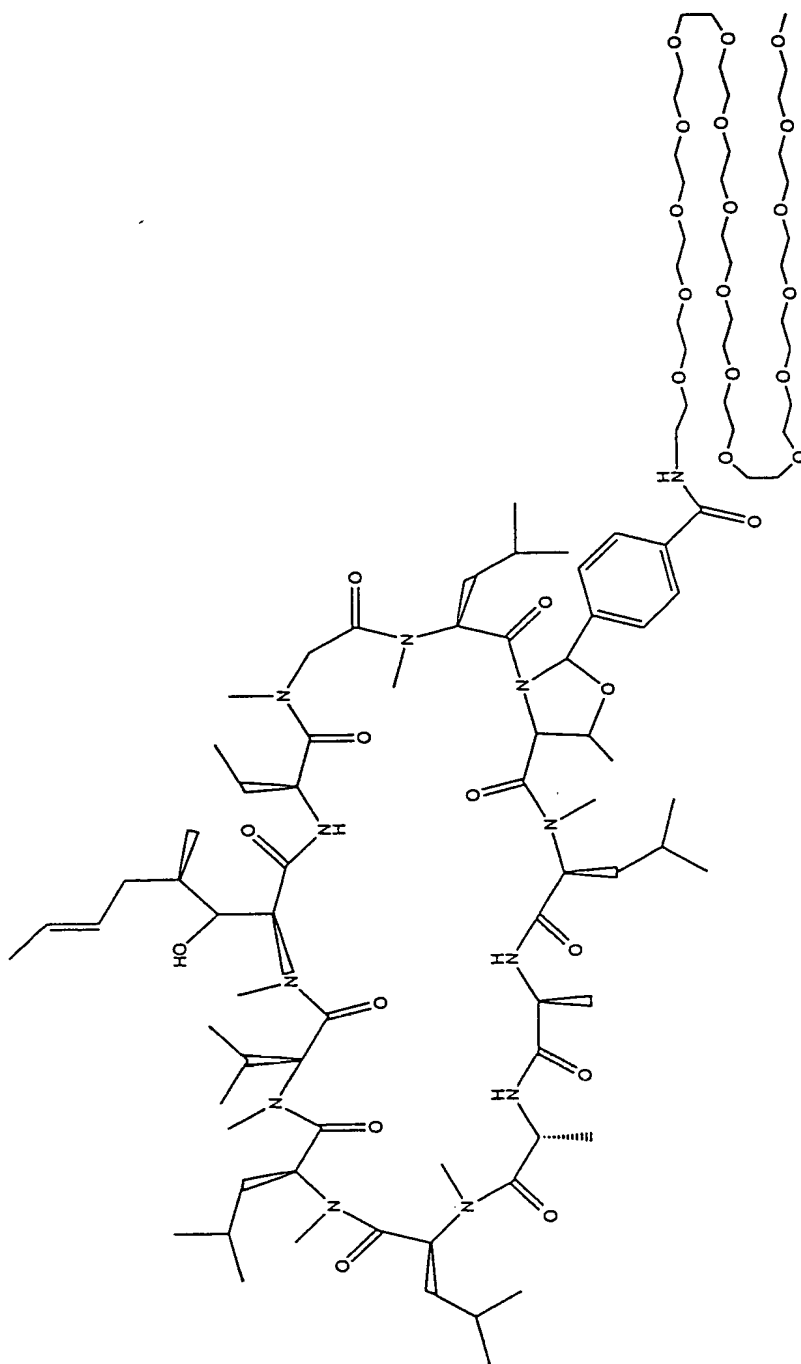
$R_2$ : H, alkyl, aryle,  $(CH_2CH_2O)_n-H$  [ $n=1$  à  $24$ ],  $Ph-X-(CH_2CH_2O)_n$  [ $X=O, N, S, \text{halogène}, COO, CON, CH_2, n=1$  à  $24$ ],  $(C_6H_{12}O_6)_n$ ,  $Ph-X-(C(CH_2CH_2O)_n-Ph-X-$  2-Thr( $\Psi^{R_2,R_1}$ )CsC.

Dessin 4



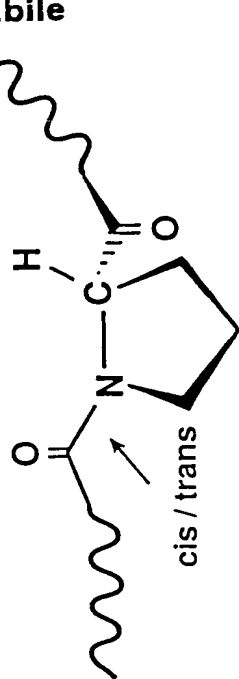
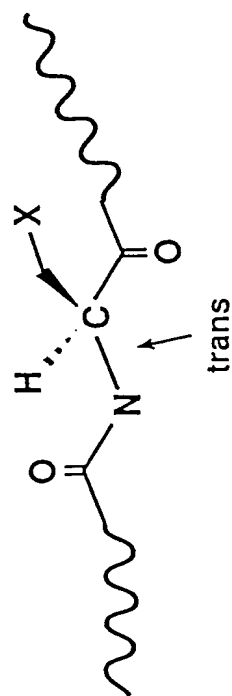
Thr<sup>2</sup>(ψ (1,1-MeO-PEG750-NHCOphenyl) pro)CS

Dessin 5



Th<sub>1</sub><sup>5</sup> (ψ 1,1-MeO-PEG750-NiCO<sub>2</sub>phenyl pro)CS

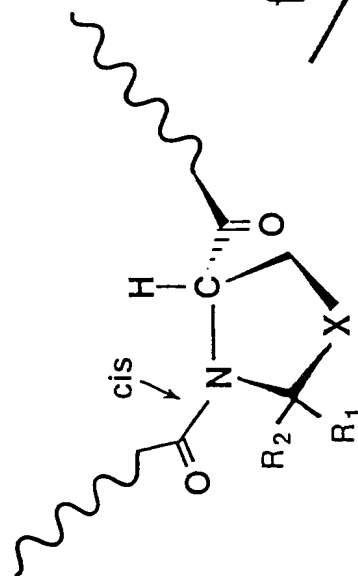
# Pseudo-Prolines ( $\Psi$ Pro) dans la fabrication de médicaments



(Ser, Thr, Cys)-peptide

induction de conformation cis

remplacement de la proline



forme inactive

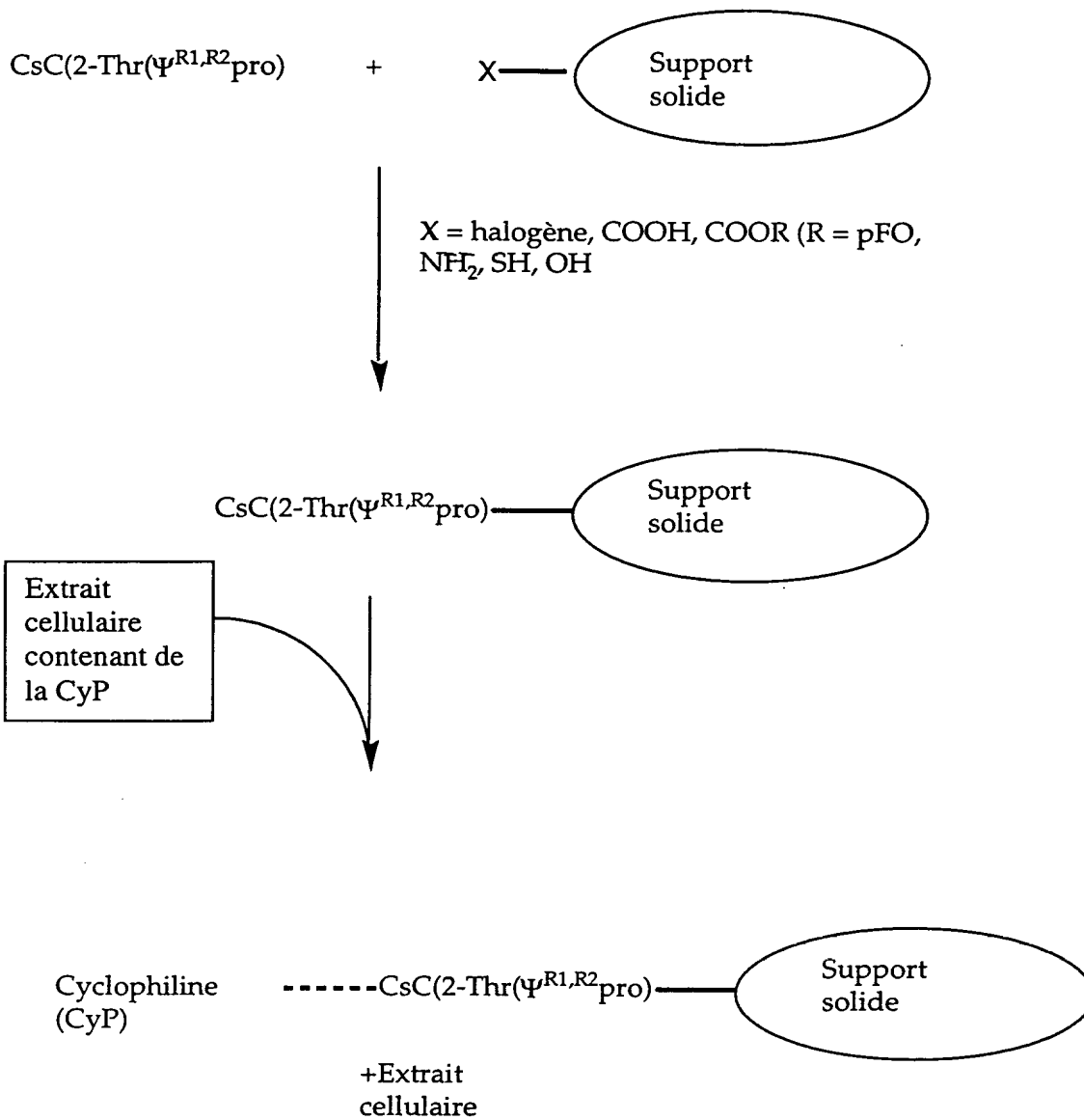
forme active

prémédicament

chef de file

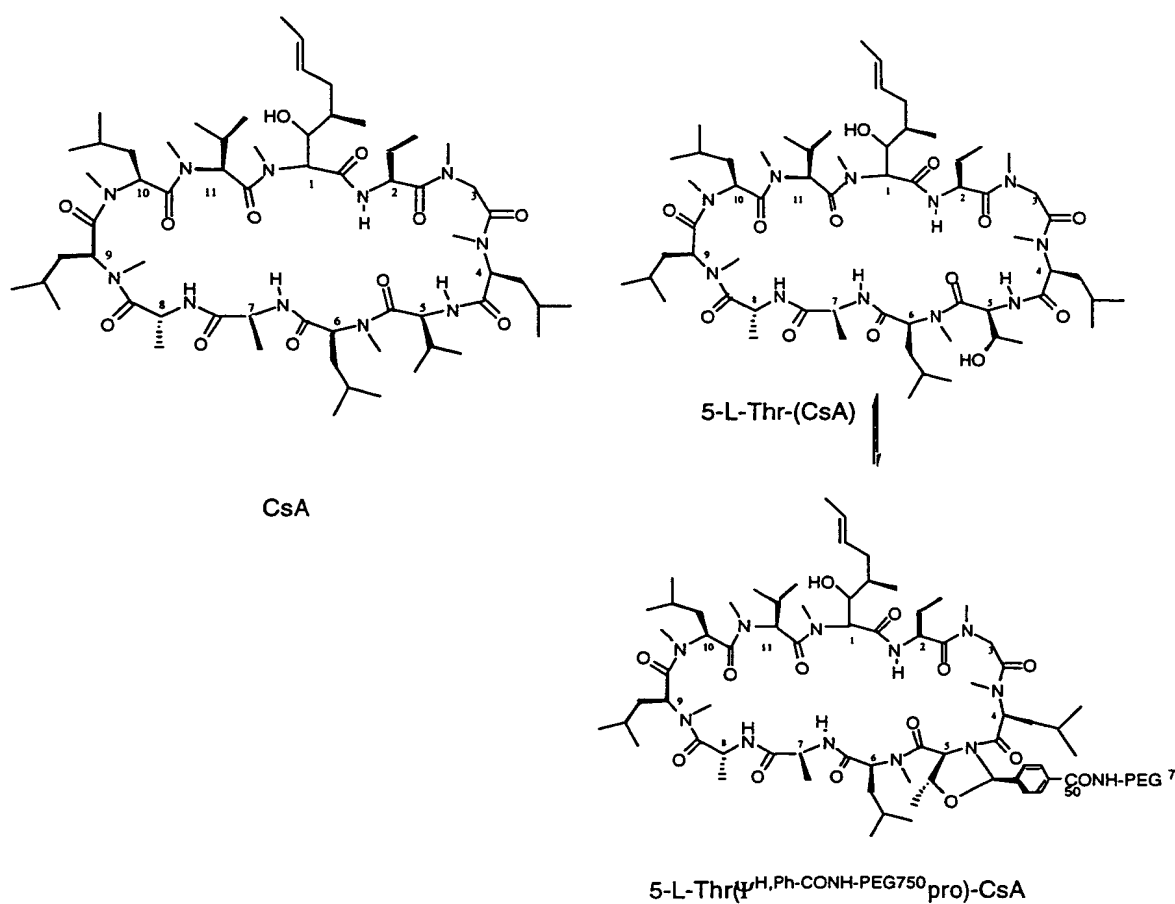


Dessin 7



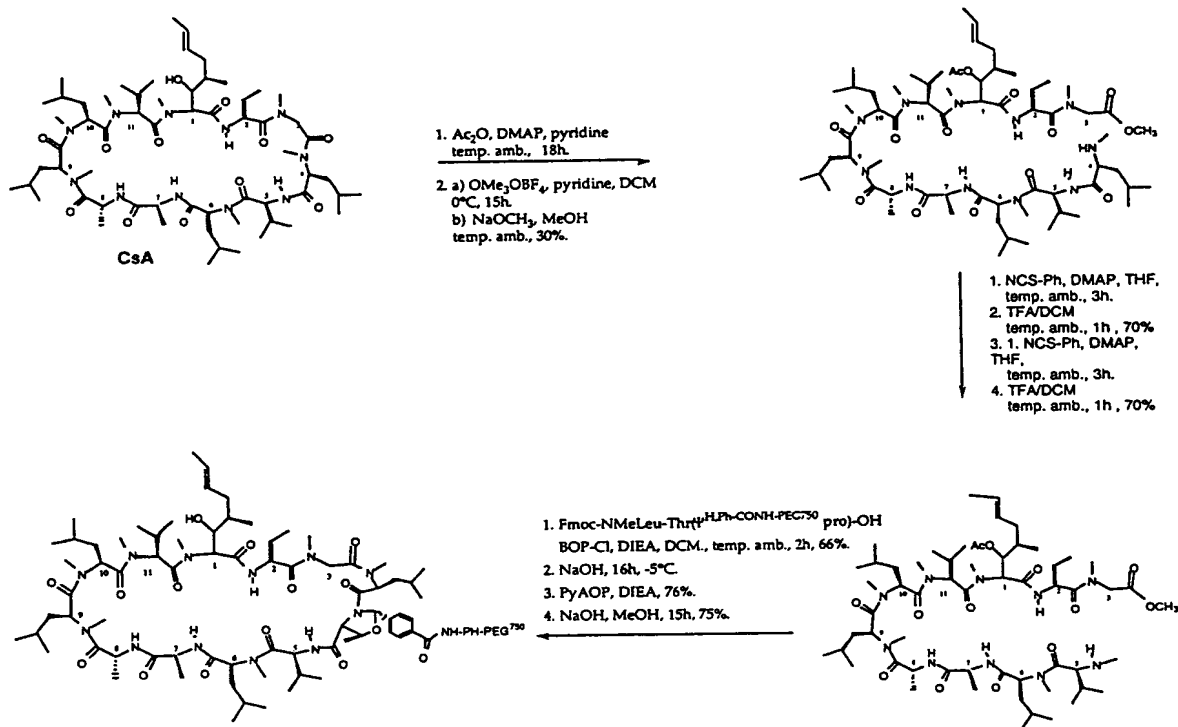
# Dessin 8

## Derivés de Cyclosporine Hydrosolubles.



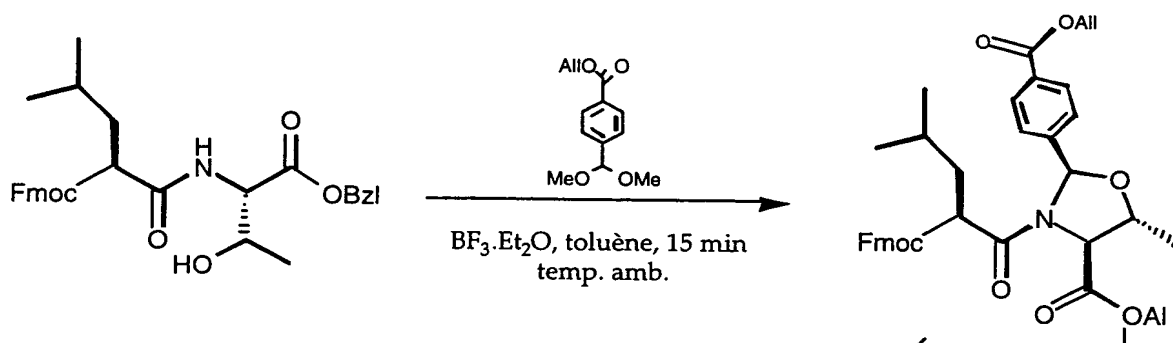
Dessin 9

Synthèse de [5-L-Thr( $\Psi^{\text{H,Ph-CONH-PEG750}}$  pro)]CsA.

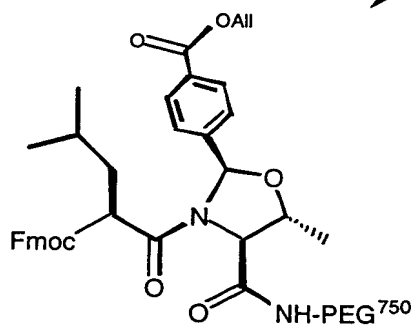


Dessin 10

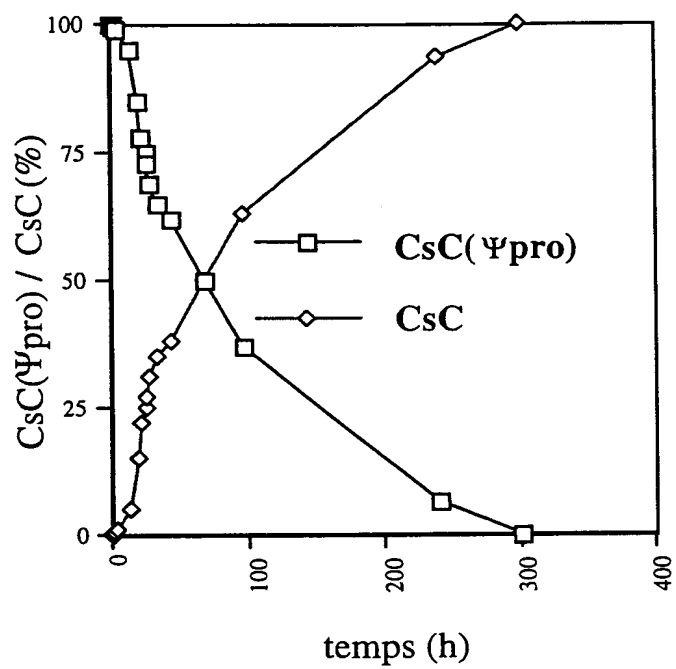
Synthèse de [5-L-Thr( $\Psi^{\text{H,Ph-CONH-PEG750}}$ pro)]CsA



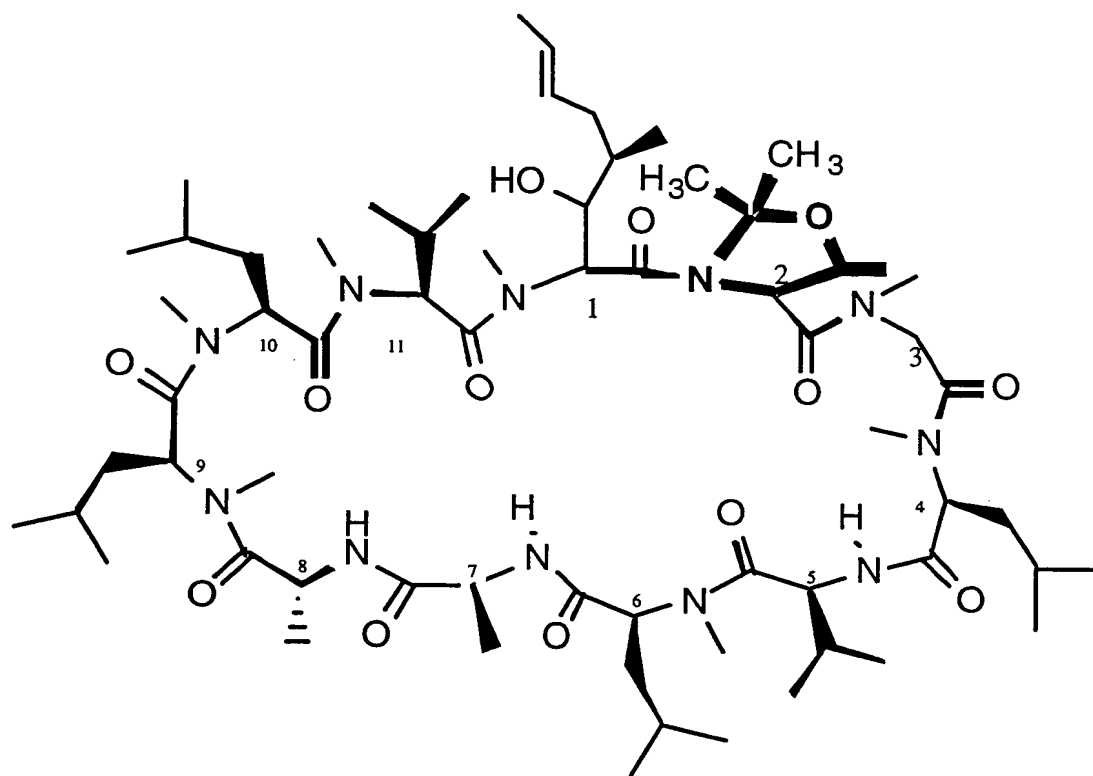
1.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{EtSiH}_3$ , DCM, temp. amb., 72%.
2.  $\text{MeO-PEG}^{750}\text{-NH}_2$ , PyBOP, DIEA, temp. amb., 98%.
3.  $\text{H}_2$ , Pd-C, 5h, temp. amb., 88%.



Dessin 11



Dessin 12



Structure moléculaire de [2-L-Thr(Ψ<sup>Me,Me</sup>pro)]CsC.